Aus der I. Medizinischen Abteilung
des Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhauses,
Berlin-Schöneberg
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. H. Pfeffer

Untersuchung über das Verhalten diabetischer Stoffwechselstörungen bei Cholelithiasis

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Thomas Frhr. von Brück
aus München

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546512_0009

Aus der I. Medizinischen Abteilung
des Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhauses,
Berlin-Schöneberg
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. H. Pfeffer

Untersuchung über das Verhalten diabetischer Stoffwechselstörungen bei Cholelithiasis

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Thomas Frhr. von Brück

aus München

Referent : Prof. Dr. med. K. H. PFEFFER

Korreferent: Prof. Dr. med. PICKERT

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 7.2.1974

Inhaltsverzeichnis

A) Einleitung und Problemdarstellung 1

B) Krankengut und Methodik 5

C) Ergebnisse 7

I. Häufigkeit, Geschlechts- und Altersverteilung:

1. Diabetiker 7

2. Nichtdiabetiker 9

a. Glucosetoleranzteste 10

II. Übergewicht 12

III. Gefäßleiden: 1. Arteriosklerose 13

2. Hypertonus 14

3. Herzinfarkt 15

IV. Familiäre Belastung 17

V. Serumcholesterinerhöhung 18

D) Tabellen und Diagramme 19

E) Diskussion 38

F) Zusammenfassung 48

G) Literatur 50

A) Einleitung und Problemdarstellung

Der Papyrus EBERS von ca. 1500 Jahren a.C. ist ein früher Dokument über das Krankheitsbild des Diabetes mellitus, der Zuckerharnruhr. Man darf vermuten, daß diese Krankheit schon damals weit verbreitet war (PAPASPYROS[49]). Seitdem nahm sie im menschlichen, ärzlichen wie wissenschaftlichen Denken immer größeren Raum ein. Bis heute wurden Methoden der Diagnose und Behandlung entwickelt, die Aufklärung von Teilaspekten der Pathogenese, Therapie und Heilung gelang.

Vor dem zweiten Weltkrieg wurde die Diabetesmorbidität von KATSCH[35] auf 2,5 - 3 % geschätzt. Nach 1945 entwickelte sich der Diabetes zur Volkskrankheit mit einer Morbidität von 1,5 - 2 % [60], in Berlin ermittelte SCHLIACK[60] 1965 eine Morbidität von 2,5 - 3 %. Mit der "contemporary diabetes explosion"[41] setzte auch eine Explosion wissenschaftlicher Beschäftigung mit dieser Krankheit ein. Allgemein wies sich der Diabetes mellitus als Zivilationskrankheit aus, deren Krankenzahl dem wohlstand der Bevölkerung folgend wächst und von sich wandelnden ungesunden Lebensgewohnheiten

favorisiert wird. Mit den Fortschritten der analytischen Chemie steigert eine wachsende diagnostische Feinheit die Früherkenntnis immer diskreterer Stoffwechselstörungen. Diese Früherkennung ist von größter wichtigkeit, da von der rechtzeitig-frühen Behandlung des Grundleidens die gefährlichen Komplikationen mit ihren frühzeitig deletären Folgen in ihrer Prognose entscheidend abhängen, wie CONSTAM(7), GUTSCHE(23), HOLTMEIER(27) und viele andere demonstrieren konnten. Früherkennung aber heisst zumindest, das derzeit geschätzte eine Prozent und durch MEHNERT(44) in München 1968 bestätigte 1,3 Prozent unbekannter manifester Diabetiker aufzufinden, wenn möglich jedoch dazu die von GUTSCHE(22) auf annähend drei Prozent geschätzten latenten Diabetiker.

Zur Früherkennung einer diabetischen Stoffwechsellage kann man sich der Fülle der diagnostischen Tests bedienen. Von Bedeutung ist auch die Auswahl des zu untersuchenden Kollektives. Denn aus der Vielzahl von Untersuchungen haben sich Gruppen herauskristallisiert, die z.B. nach der altbekannten Formel "fat, forty, female and fair" mit einer größeren wahrscheinlichkeit einen Diabetiker vermuten lassen, als wenn der Patient nicht einer solchen "high risk group" (SELTZER(62)) angehört. Zugehörig zu high risk groups für Diabetes mellitus

sind Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Befunde: Familiäre Diabetesbelastung, Adipositas, Dupuytren´sche Kontraktur, Lebercirrhose, hohes Alter, sowie Gebärende von einem Kind mit einem Geburtsgewicht von über 4 Kg. Schon 1958 wies PFEFFER(52) auf die besondere pathognomonische Bedeutung der Cholelithiasis zum Diabetes mellitus hin.

Uns interessierte die Frage, mit welcher Dringlichkeit Cholelithiasis an Diabetes mellitus denken lassen soll. So untersuchten wir an Hand von 332 Fällen die Häufigkeit von Diabetes mellitus bei Cholelithiasiserkrankten unter Berücksichtigung folgender Gesichtspunkte:

1. Glucosetoleranztest
2. Übergewicht
3. Arteriosklerose
4. Hypertonus
5. Herzinfarkt
6. Familiäre Belastung
7. Hypercholesterinämie

Diese Arbeit ist eine orientierende Studie als Grundlage für eine prospektive Computerstudie, die dieses in allen Korrelationen genau durchleuchten wird. Hingewiesen sei besonders auf die Schwierigkeit der Klassifikation zum Nichtdiabetiker. Dieses Problem belastet die Arbeit ebenso wie die meisten der uns

vorliegenden Arbeiten, da ein Diabetes nur nach Erschöpfung aller diagnostischen Mittel ausgeschlossen werden kann, die bei der Mehrzahl unserer Patienten ohne manifestem Diabetes nicht eingesetzt wurden und überhaupt erst Mitte der sechziger Jahre in größerem Umfange möglich wurden. So sind nur die Diabetiker eine homogene Gruppe von Stoffwechselkranken, ihre Zahl würde durch Belastungsteste erheblich wachsen, denn viele Nichtdiabetiker könnten auf Grund von Belastungsteste als subklinische Diabetiker demaskiert werden.

Zu berücksichtigen sind die Beschränkungen, die in der Natur einer retrospektiven Betrachtung eines Krankengutes an Hand von Krankengeschichten liegen.

B) Krankengut und Methodik

Aus der Gesamtzahl der Krankengeschichten des Jahrganges 1969 des Auguste-Viktoria Krankenhauses wurden alle Krankengeschichten von Cholelithiasiskranken der I. und II. Inneren Abteilung ausgesucht. Als Gallensteinkranke wurden von uns nur Patienten betrachtet, bei denen bis zur Beendigung ihrer stationären Behandlung Gallensteine röntgenologisch oder operativ nachgewiesen worden waren; Koliken oder Verdachtsfälle, selbst mit hoher Wahrscheinlichkeit, wurden nicht berücksichtigt. So fanden wir 332 Krankengeschichten (Tab. 1). Sie wurden ausgewertet nach folgenden, allen Kranken gemeinsamen Parametern hin: Aufnahme-Nummer, Personalien, Alter, Größe, Gewicht, wichtige anamnestische Fakten, familiäre Diabetesbelastung, Blutdruck systolisch und diastolisch im Mittel aller Werte, es sei denn, es handelte sich um labile Hypertoniker, Gefäßstatus, Herzanamnese und -status, sowie Röntgen-Thorax, Blutzuckernüchternwerte, Tagesprofile, etc. Besonders berücksichtigt wurden Blutzuckerbelastungstests mit Rastinon^{R}. Alle gewonnenen Daten werden im Folgenden geordnet und miteinander in Beziehung gesetzt nach

Gewicht, Alter und Schwere des pathologischen Befundes. Zur statistischen Aussage wurde mit einer wie in der Statistik üblichen Irrtumswahrscheinlichkeit von p 1 - 2α (2α = 0,05) gearbeitet, nach Binomialverteilung (vgl. GEIGY, Wissenschaftlichen Tabellen, S. 86 ff.)[18].

C) Ergebnisse

I. Häufigkeit, Geschlechts- und Altersverteilung von Gallensteinleidenden mit Diabetes mellitus und Gallensteinleidenden ohne Diabetes mellitus.

Zu Beginn sei nochmals an die in der Einleitung betrachtete Schwierigkeit der Klassifikation Diabetiker-Nichtdiabetiker erinnert. Aus statistischen Gründen bedeuten hier Diabetiker nur manifeste Diabetiker - obwohl eine kleine Zahl subklinischer Diabetiker bekannt sind. Nichtdiabetiker sind alle nicht manifesten Diabetiker. Zu ihnen zählen alle mit Rastinon getesteten Patienten, gleich ob sie die Glucosetoleranzstörung des subklinischen Diabetikers zeigen oder nicht. Die Glucosetoleranztests mit Rastinon werden im Kapitel der Nichtdiabetiker nochmals gesondert betrachtet.

1. Diabetiker

Gemäß ihren Blutzuckernüchternwerten teilten wir nach SELTZER[62] die Diabetiker ein in manifeste Diabetiker mit Werten über 120 mg % und milde Diabetiker oder Borderliner mit Werten zwischen 105 -

120 mg %. Von den 332 Gallensteinpatienten (Tab. 1), etwa 4,7 % des Krankengutes der inneren Abteilungen, erwiesen sich 48,8 % (162) als Diabetiker (Tab. 2). Unter den Gallensteinträgern waren weibliche Diabetiker 3,8 mal häufiger als männliche Diabetiker. Manifeste Diabetiker waren 91 Frauen und 19 Männer, Borderliner 37 Frauen und 15 Männer.

Das Durchschnittsalter lag 1969 bei Frauen mit 69,46 Jahren um ein Jahrfünft höher als das der Männer von 64,3 Jahren (Tab. 5). Dieses Durchschnittsalter entspricht umgefähr dem Durchschnittsalter des erheblich überalterten Patientengutes des Krankenhauses. Das "Manifestationsalter" der Cholelithiasis lag bei den Männern mit 63,1 Jahren vor dem der Frauen von 64,3 Jahren (Tab. 7 und Abbildung 2). Der Diabetes ereilte Frauen im Mittel bei 68,2 Jahren, Männer bei 64 Jahren (Tab. 4). Beide Leiden wurden bei beiden Geschlechtern meistens gleichzeitig diagnostiziert (Tab. 9), insgesamt bei 58,8 % der Fälle; bei Frauen in 53 %, beiMännern in 76 %. In erheblichem Abstand folgen die Fälle bei denen Cholelithiasis vor Diabetes mellitus diagnostiziert wurde (Tab. 9): Insgesamt 30,9 %, im Verhältnis von Frauen zu Männern von 37 % zu 26,5 %. Im Durchschnitt wurden bei Frauen die Gallensteine 13,9 Jahre, bei den Männern 5,4 Jahre vor ihrem Diabetes diagnostiziert (Tab. 10). Etwa bei einem Zehntel (11,1 %) aller Diabetiker

wurde dieser vor ihren Gallensteinen entdeckt (Tab. 9); bei den Frauen 9,1 Jahre früher, bei den Männern 4,6 Jahre früher (Tab. 10). So überwiegt bis zum 65. Lebensjahr der Erstbefund Gallensteine, danach wird der Diabetes vor den Gallensteinen entdeckt (Tabelle 6 und Abbildung 3).

2. Nichtdiabetiker

51,2 % unserer Patienten hatten keinen manifesten Diabetes. Es waren 126 Frauen, 44 Männer (74,2 : 25,8 %), (Tab. 2). Die Cholelithiasis wurde bei den Patientinnen, sowohl mit als auch ohne Diabetes, am häufigsten bei einem Alter von 64,3 Jahren diagnostiziert. Bei Männern lag der Altersgipfel zur Zeit der Diagnose mit 66,1 Jahren um 3 Jahre später als bei den Diabetikern (Tab. 8, vgl. Tab. 7 mit Abbildung 2). Gallensteine werden allgemein bei Nichtdiabetikern später als bei den Diabetikern manifest.

Zur Zeit dieser Studie waren diese Patientinnen mit durchschnittlich 66 Jahren um 3,4 Jahre jünger als die Diabetikerinnen (Tab. 3 und Tab. 5), die Männer mit 67,9 Jahren jedoch um 3,6 Jahre im Durchschnitt älter als die Diabetiker.

Für alle Gallensteinträger ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von p 50,85 - 62,33, keinen manifesten Diabetes zu haben; wie groß die Wahrscheinlichkeit aber ist, ein subklinischer Diabetiker zu sein, zeigen

die Belastungstests mit Tolbutamid.

a. Glucosetoleranztest

Dem Tolbutamidtest unterzogen wurde jeder fünfte Gallensteinträger mit Blutzuckerwerten unter 105 mg %. Retrospektiv kann gesagt werden, daß sich die Symptome der T_3-getesteten nicht von denen der anderen nichtdiabetischen Gallensteinträgern unterschieden. Es konnten bei 33 Testen 20 Patienten (60,6 %) mit pathologischen T_3Werten (T_3 >- 1,5) ermittelt werden, 13 zeigten negative werte (39,4 %), (Tab. 11).

Die Erfahrung zeigt, daß Glucosetoleranztests immer zur Aufschlüsselung eines untersuchten Kollektivs gehören, Tolbutamidtests haben sich zum sicheren Beweis einer subklinischen Störung bewährt, so daß die Ergebnisse dieser Stichproben auf das gesamte Kollektiv hochgerechnet werden können, um weitere Folgerungen und Forderungen von diagnostisch-therapeutischer Dringlichkeit vorzunehmen.

Die statistische Wahrscheinlichkeit, als Gallensteinleidender ohne manifesten Diabetes mittels eines Provokationstestes doch Träger einer subklinischen diabetischen Stoffwechselstörung zu sein, beträgt p 42,14 - 77,09. Dies bedeutet, daß von den 170 Patienten möglicherweise bis zu 131 einen subklischen Diates hätten.

35 % der pathologischen T_3 Teste betrafen Über-

55-Jährige, während nur 61,5 % der Stoffwechselgesunden über 55 Jahre waren. Die kleine Fallzahl kann keine statistische Relevanz beanspruchen, zeigt aber, daß mit steigendem Alter auch der Anteil der subklinischen Diabetiker wächst.

II. Übergewicht

Übergewicht, gemessen am Idealgewicht nach GEIGY[13], hatten 82,7 % (105) der Diabetikerinnen und 70,5 % (32) der Diabetiker (Tab. 12). Im Durchschnitt hatten die Frauen 18 %, die Männer 17,4 % Übergewicht und litten somit unter Adipositas. Bei den Nichtdiabetikern zeigten 70,5 % (89) der Frauen und 59 % (26) der Männer Übergewicht, im Durchschnitt von 14,7 % bzw. 9,6 % (Tab. 14). Bei den Diabetikern konnte eine leichte Betonung um das 55. Lebensjahr, bei den Nichtdiabetikern um das 65. Lebensjahr beobachtet werden. 5,5 % der Diabetikerinnen (7) und 12,5 % der Diabetiker (4) mit durchschnittlich 10,6 % und 9,1 % Untergewicht standen 7,1 % (9) untergewichtige Frauen und 9,1 % (4) untergewichtige Männer ohne Diabetes gegenüber, mit 7,6 % und 20 % mittleren Untergewicht. 67 % dieser Patienten litten sicher an einem Malignom. Die Durchschnittsübergewichte von Diabetikern und Nichtdiabetikern divergierten bei den Frauen 17 % : 7,9 % und bei den Männern 13,9% : 5,9 %. Die Ursache der bei Diabetikern wie bei Nichtdiabetikern erheblichen Fettstoffwechselstörung ist also offensichtlich nicht das Gallensteinleiden, sondern ein unterschiedlicher Grad der Ausprägung der diabetischen Stoffwechsellage.

III. Gefäßleiden

1. Arteriosklerose

Es sei zu Beginn der Betrachtung dieses Komplexes auf zwei grundsätzliche Schwierigkeiten hingewiesen.

Erstens weist die Anamnese zu diesem Punkt Lücken auf, da nur subjektive Kriterien wie z.B. der palpatorisch ermittelte Grad der Gefäßelastizität vermerkt werden konnten; darüber hinaus wurde die Anamnese oftmals nicht genau genug erhoben, oder ließ der Zustand der Patienten keine genauere Exploration zu. So fehlt z.B. die Frage nach der Länge der schmerzlos zu bewältigenden Gehstrecke. (In der laufenden Prospektivstudie findet sich ein ungewöhnlich hoher Prozentsatz von Diabetikern, die eine Verkürzung der Gehstrecke aufweisen.)

Die zweite Schwierigkeit besteht im Fehlen einer bis jetzt nicht bekannten Untersuchung über die Beurteilung des Grades der Arteriosklerose an Hand von Röntgenbildern, sowie eine Korrelation dieser Ergebnisse mit dem klinischen Erscheinungsbild. Auch fehlt entsprechendes Vergleichsmaterial Stoffwechselgesunder gleicher Altersgruppen. Diese Aspekte mögen bei der Betrachtung folgender Ergebnisse berücksichtigt werden.

Arteriosklerotische Gefäßveränderungen waren in 60 % der Fälle von Gallensteinleidenden mit Diabetes nachweisbar, im Gegensatz zu nur 25,8 % bei Nichtdia-

betikern (Tab. 14). Während sich der Unterschied von diabetischen zu nichtdiabetischen Frauen mit Gefäßschäden von 55 % zu 20,6 % belief, betrug er bei den Männern nur 79 % zu 41 %. Der Gipfel im Manifestationsalter zeigte sich bei den Diabetikern bei 71 (W) bzw. 60 (M) Jahren, bei den weiblichen Nichtdiabetikern um 67 Jahre, bei den Männern um 71 Jahre. Diabetische Frauen zeigten Gefäßschäden 2,6 mal häufiger als nichtdiabetische Gallensteinleidende, bei den Männern ist das Verhältnis nur 1,5 : 1. Die Wahrscheinlichkeit, als Diabetiker Arteriosklerose zu haben, beläuft sich auf p 52,59 - 68,19; für Nichtdiabetiker ist die Prognose mit p 19,51 - 33,16 bedeutend günstiger.

2. Hypertonus

Unserer Untersuchung legten wir die allgemein anerkannte Definition vom Hypertonus nach der WHO zu Grunde. Demnach besteht ein Hochdruck bei systolischen Blutdruckwerten über 160 mm Hg und/oder diastolischen Blutdruckwerten von über 95 mm Hg. Differenziertere Definitionen zu berücksichtigen, etwa in Abhängigkeit vom Lebensalter, bleibt der prospektiven Untersuchung vorbehalten.

Bei unseren Patienten erwiesen sich 75,4 % der Diabetiker als Hypertoniker (100 W, 22 M), während es bei den nichtdiabetischen Gallensteinleidenden 30,5 % (38 W, 14 M) waren (Tab. 15). Insgesamt leiden 52,5 %

aller Gallensteinleidenden an zu hohem Blutdruck (p = 50,85 - 62,3).

Deutlich ergibt sich aus beiden Gruppen die Abhängigkeit der Schädigung vom steigenden Lebensalter. Denn während in der Altersgruppen unter 60 Jahren (vgl. Tab. 3 und 5 mit Tab. 15) 47 % der Diabetiker und 26 % der Nichtdiabetiker Hochdruckpatienten sind, erhöht sich diese Zahl bei Patienten über 60 Jahren auf 71,2 % Hypertoniker bei Diabetikern und 36,3 % bei Nichtdiabetikern. Das Verhältnis der Hypertoniker unter und über 60 Jahren zeigt bei den Diabetikern mit 1 : 1,5 eine deutlichere Progression des Hypertonus als bei den Nichtdiabetikern mit 1,2 : 1.

3. Herzinfarkt

31 Diabetiker (19,3 %, 20 W, 11 M) und 7 Nichtdiabetiker (4,1 %, 1 W, 6 M) hatten einen Herzinfarkt erlitten (Tab. 17). Bei den Diabetikern trat der Herzinfarkt 3,7 mal häufiger auf als bei den Gallensteinleidenden ohne Diabetes. Diabetische Männer sind doppelt so häufig vom Infarkt betroffen als diabetische Frauen (32,4 % : 15,6 %). Männer ereilt der Herzinfarkt bei den beiden Gruppen fünf Jahre früher als Frauen; doch tritt das Infarktgeschehen bei Diabetikerinnen elf Jahre, bei Diabetikern vier Jahre früher auf als bei Gallensteinpatienten ohne Diabetes. Die wahrscheinlichkeit, als Diabetiker einen Herzinfarkt zu erleiden, liegt mit

p 13,58 - 26,38 bedeutend über dem Herzinfarktrisiko der Nichtdiabetiker von p 1,66 - 8,34.

Bei allen drei untersuchten Gefäßleiden findet sich die vielfach häufigere Beteiligung der manifesten Diabetiker gegenüber den Nichtdiabetikern, wie Abbildung 4 zeigt. Die Manifestation der Gefäßleiden ebenso wie die des Diabetes ist eine besonders starke Ausprägung eines in der Anlage vorhandenen Leidens; so handelt es sich hier um eine parallele Bewegung quantitativer und qualitativer Art. Die Stadien des Diabetes sind möglicherweise mit den Stadien des Gefäßleidens korreliert, die diabetische Stoffwechsellage Ursache der Gefäßleiden.

IV. Familiäre Diabetesbelastung

Die Suche nach Diabetikern in der Verwandtschaft unserer Patienten stieß offensichtlich bei der Anamnese auf erhebliche Schwierigkeiten. So geben 1/4 der Patienten an, nicht zu wissen, ob Eltern oder Geschwister Diabetes hätten. Bei vielen Patienten ist die Antwort unklar, in der Akte ein Fragezeichen. So können die folgenden Zahlen keinen Anspruch auf Verbindlichkeit erheben.

Trotz der die positiven Antworten sehr drückenden Ausgangslage können bei 21 der 182 Diabetiker in der Verwandtschaft ersten Grades sicher Diabetiker ermittelt werden (Tab. 18), das sind 12,9 %. Bei den Gallensteinträgern ohne Diabetes sind es nur 5, d.h. 1,9 %. Das Verhältnis ist also 4,2 : 1. Es ergibt sich für Diabetiker eine wahrscheinlichkeit von p 8,23 - 19,39 für eine hereditäre Diabetesbelastung, beim Nichtdiabetiker liegt sie bei p 0,94 - 6,78 erheblich niedriger. 7,8 % aller Gallensteinkranken weisen eine familiäre Diabetesbelastung auf (p 5,19 - 11,68).

V. Serumcholesterinerhöhung

Wir legten unserer Untersuchung die Gesamtcholesterinwerte gesunder Personen von FREDRICKSON und Mitarbeitern[17] zugrunde. Danach ist es bei unseren Patienten ab 251 mg % sinnvoll von einer Störung des Cholesterinhaushaltes zu sprechen.

Es fanden sich 16 (9,9 %) Hypercholesterinämiker (Tab. 19). 8 männliche und 8 weibliche Diabetiker zeigten Durchschnittswerte von 284 bzw. 328 mg % Gesamtcholesterin, die beiden Nichtdiabetiker von 276 mg %. Zu erwarten sind also bei diabetischen Gallensteinleidenden insgesamt 0,73 - 4,33.

Unten den Patienten befanden sich 3 Diabetiker (2 W, 1 M) und 1 Nichtdiabetikerin mit Herzinfarkt. Es zeigt sich, daß für den Diabetiker das Herzinfarktrisiko mit oder ohne Hypercholesterinämie nahezu gleich ist (18,8 % und 19,3 %).

Tabelle 1: Krankenblattnummern der 332 Gallensteinpatienten des Jahres 1969.

Diabetiker:

182	519	808	960	1019	1074	1262
1267	1277	1355	1391	1525	1872	1905
2027	2032	2111	2112	2132	2172	2328
2432	2449	2613	2732	2809	2866	3016
3111	3171	3176	3268	3451	3515	3893
3928	3962	4098	4161	4171	4174	4376
4403	4421	4450	4553	4561	4667	4792
5116	5218	5254	5319	5338	5384	5401
5411	5463	5531	5554	5628	5680	5739
5913	5915	5937	6042	6188	6224	6309
6384	6603	6774	6836	6886	6915	6942
6959	6986	7106	7189	7193	7211	7015
7290	7406	7524	7560	7563	7565	7603
7624	7626	7639	7666	7699	7727	7808
7894	7908	7989	8056	8146	8196	8197
8222	8245	8256	8351	8359	8367	8376
8505	8579	8646	8653	8683	8743	8828
8919	8978	9123	9136	9196	9223	9275
9499	9522	9580	9600	9681	9683	9777
9785	9808	9876	9958	10009	10075	10091
10122	10126	10139	10234	10256	10474	10518
10534	10543	10573	10694	10768	10796	10921
11243	11339	11484	11502	11579	11715	11718
11884	12071					

Nichtdiabetiker:

50	225	365	583	762	1041	1268
1728	1739	1760	1774	1935	2005	2237
2381	2440	2496	2901	3123	3129	3154
3421	3440	3447	3455	3485	3602	3605
3662	3730	3793	3846	3963	4105	4132
4281	4407	4454	4562	4615	4653	4701
4799	5000	5106	5121	5242	5294	5299

5314	5485	5534	5552	5592	5629	5756
5887	5945	5983	6011	6057	6074	6186
6187	6218	6230	6254	6256	6406	6416
6429	6451	6510	6524	6681	6702	6867
6876	7022	7154	7166	7180	7265	7268
7275	7324	7388	7396	7543	7634	7713
7717	7981	7997	8045	8052	8470	8209
8237	8322	8470	8498	8539	8585	8641
8770	8777	8961	9010	9125	9219	9242
9462	9751	9802	9964	10037	10374	10403
10625	10704	10763	10780	10811	10848	10905
11350	11422	11538	11567	11573	11708	11770
11848	11596	11863	11864			

I.v. Tolbutamidtest normal:

3672	5411	5827	7029	7261	7634	8692
8761	8895	9577	9876	10749	11860	

I.v. Tolbutamidtest pathologisch:

1339	3383	3751	3884	4178	4253	5834
6042	6026	6633	6725	6979	7281	7554
7581	8744	8792	10124	10773	12027	

Gallenstein-träger	Frauen		Männer		gesamt n 332	= 100 %	% von ca.7000
	n	%	n	%	p=47,51 -59,06		
Diabetiker	128	79	34	21	162	48,8	2,3
manifest (120mg%SS)	91	56,2	19	11,7	110	33,1	
milde Diabetiker 105-120mg%SS	37	22,8	15	9,2	52	15,7	
NICHT-diabetiker	126	74,2	44	25,8	170	51,2	2,4
					p=50,85-62,33		
Total	254	76,6	78	23,4	332	100	4,7

Tabelle 2: Verteilung des Krankengutes nach Geschlecht in Gallensteinkranke mit und ohne Diabetes.

Alter	♀ n	♀ %	♂ n	♂ %	♀ + ♂ n	♀ + ♂ %
< 34	1	0,8	0		1	0,6
35-39	0		2	4,6	2	1,2
40-44	5	4	1	2,3	6	3,5
45-49	4	3,2	2	4,6	6	3,5
50-54	5	4	0		5	2,9
55-59	19	15,1	4	9,1	23	13,5
60-64	15	11,9	8	18,2	23	13,5
65-69	27	21,4	10	22,7	37	21,7
70-74	19	15,1	8	18,2	27	15,8
75-79	14	11,1	4	9,1	18	10,6
> 80	17	13,5	5	11,4	22	12,9
Σ	126	74,2	44	25,8	170	100
DA	66		67,9			

Tabelle 3: Gallensteinkranke ohne Diabetes 1969.

Alter	♀ n	♀ %	♂ n	♂ %	♀ + ♂ n	♀ + ♂ %
< 34	2	1,6	1	0,8	3	1,9
35-39	2	1,	0		2	1,2
40-44	3	2,3	0		3	1,9
45-49	4	3,1	0		4	2,5
50-54	7	5,5	1	0,8	8	4,9
55-59	8	6,2	6	4,7	14	8,7
60-64	12	9,4	9	7	21	13,0
65-69	22	17,4	4	3,1	26	16,0
70-74	23	18	7	5,5	30	18,5
75-79	24	18,8	2	1,6	26	16,0
> 80	21	16,4	4	3,1	25	17,0
Σ	123	79	34	21	162	100
DA	73,2		64			

Tabelle 4: Patienten zur Zeit der Diagnose ihres Diabetes, mit oder ohne Gallenstein.

Alter	♀ n	♀ %	♂ n	♂ %	♀ + ♂ n	♀ + ♂ %
< 34	1	0,8	1	0,8	2	1,2
35-39	1	0,8			1	0,6
40-44	5	3,9			5	3,1
45-49						
50-54	4	3,1	1	0,8	5	3,1
55-59	9	7	6	4,7	15	9,3
60-64	13	10,2	8	6,2	21	13
65-69	26	20,4	7	3,1	30	18,5
70-74	22	17,4	8	6,2	30	18,5
75-79	26	20,4	2	1,6	29	17,3
>80	21	16,4	4	3,1	25	15,4
Σ	128	79	34	21	162	100
DA	59,4		64,3			

Tabelle 5: Gallensteinleiden mit Diabetes mellitus zur Zeit dieser Studie (1969).

	Gallen-steine		Diabetes	
Alter	♀ + ♂ n	%	♀ + ♂ n	%
<40	8	4,9	5	3,1
40-49	14	8,7	7	4,3
50-59	23	14	22	13,5
60-69	49	30	47	29
70-79	49	30	56	34,5
>80	19	11,7	25	15,7
	162	100	162	100

Tabelle 6: Manifestationsalter von Cholelithiasis und Diabetes bei Patienten mit beiden Leiden.

Alter	♀ n	♀ %	♂ n	♂ %	♀ + ♂ n	♀ + ♂ %
< 34	4	3,1	1	0,8	5	3,1
35-39	4	3,1			4	2,5
40-44	8	6,2	1	0,8	9	5,5
45-49	3	2,3			3	1,9
50-54	4	3,1	2	1,6	6	3,7
55-59	8	6,2	7	5,5	15	9,3
60-64	13	10,2	7	5,5	20	12,3
65-69	26	20,4	3	2,3	29	17,9
70-74	22	17,4	7	5,5	29	17,9
75-79	20	15,6	2	1,6	22	13,6
> 80	16	12,5	4	3,1	20	12,3
Σ	128	79	34	21	162	100
DA	64,3		63,1			

Tabelle 7: Zeitpunkt der Diagnose von Gallensteinen bei Diabetikern (retrospektiv).

Alter	♀ n	♀ %	♂ n	♂ %	♀ + ♂ n	♀ + ♂ %
< 34	3	2,4	1	2,3	4	2,4
35-39	2	1,6	2	4,6	4	2,4
40-44	7	5,6	2	4,6	9	5,3
45-49	5	4	2	4,6	7	4,1
50-54	4	3,2	1	2,3	5	2,9
55-59	18	14,4	4	9,1	21	12,4
60-64	15	11,9	7	15,9	22	12,9
65-69	25	19,8	10	22,7	34	20,0
70-74	17	13,5	8	18,2	25	14,7
75-79	14	11,1	4	9,1	18	10,6
> 80	16	12,7	4	9,1	20	11,8
Σ	126	74,2	44	25,8	170	100
DA	64,3		66,1			

Tabelle 8: Gallensteinkranke ohne Diabetes zur Zeit der Diagnose.

	Alter	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	Total n	Total %
	♀	1	4	2	2	3	4	13	11	13	15	68	53
I	♂	3				4	6	2	5	3	3	26	76,5
	♀ + ♂	4	4	2	2	7	10	15	16	16	18	94	
	%	2,5	2,5	1,2	1,2	4,3	6,2	9,3	3,7	9,9	11,1		58,8
	♀		1		2	3	5	7	7	11	5	41	37
II	♂					3	1	4	1			9	26,5
	♀ + ♂		1		2	6	6	11	8	11	5	50	
	%		0,6		1,2	3,7	3,7	6,8	5	6,8	3,1		30,9
	♀					3	4	5	1	2		15	11,7
III	♂							1		1	1	3	8,8
	♀ + ♂					3	4	6	1	3	1	18	
	%					1,8	2,5	3,7	0,6	1,8	0,6		11,1

Tabelle 9. I: Gleichzeitige Diagnose von Cholelithiasis und Diabetes mellitus (p = 54,7-69,28). II: Cholelithiasis wurde vor Diabetes mellitus diagnostiziert (p = 21,4-34,94). III: Diabetes mellitus wurde vor Cholelithiasis diagnostiziert (p = 6,04-15,37).

	Patient	n	Σ Jahre	Mittelwert
II	♀	41	547	13,9
	♂	9	49	5,4
III	♀	15	137	9,1
	♂	3	14	46

Tabelle 10: Mittelwerte der Gruppen II und III aus Tabelle 8.

Alter	+ ♀	+ ♂		− ♀	− ♂
35-39		1		1	
40-44		1		3	
45-49		1			
50-54				1	
55-59	2	1		2	
60-64	1	1			2
65-69	2	2		1	
70-74	4	1			2
75-79	3				1
>80					
Σ	12	8		8	5
n 33	20=60,6%			13=39,4%	
p	4214-7209			2291-5786	

Tabelle 11: Glucosetoleranztest mit Rastinon bei 19,4 % von 170 nichtdiabetischen Gallensteinleidenden.

	Frauen						Männer					
	DG		ÜG		UG		DG		ÜG		UG	
Alter	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
< 34	2	5,7					1	9,7	1	9,7		
35-39	2	27,4	2	5,7								
40-44	3	10,4	3	10,4								
45-49	4	12,8	4	12,8								
50-54	7	20,8	6	23,4	1	5,6	1	23,4	1	23,4		
55-59	8	15,1	6	17,3			6	12,6	4	14,4		
60-64	12	12,9	8	14,8	4	4	9	16,4	6	26,4	1	5,4
65-69	22	16	19	17,7	1	6,7	4	17	4	20		
70-74	23	17,7	21	19,5	1	16,3	7	9	3	11,7	2	12,2
75-79	24	19,1	22	19,4			2	15,5	2	15,5		
> 80	21	18,5	15	20,4	3	7,1	4	11,5	3	15,8	1	1,4
Σ	128	17	105	18	7	10,6	34	13,9	24	17,4	4	4,7
p ÜG	75,41 - 89,49						52,52 - 84,90					

Tabelle 12: Gewichte der Diabetiker in Prozent der Abweichung vom Idealgewicht nach GEIGY (18). Übergewicht sowie Untergewicht = > 5 % Abweichung vom Idealgewicht.

Alter	Frauen						Männer					
	DG		ÜG		UG		DG		ÜG		UG	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<34	1	19,4	1	19,4								
35-39							2	9,6	1	9,6		
40-44	5	10,6	3	21,5	1	11,5	1	4,8				
45-49	4	10,3	3	17,8			2	4,2				
50-54	5	11,1	3	22,6								
55-59	19	4,3	15	13,6	1	8,7	4	6,2	2	9,3		
60-64	15	8,4	11	11,2	1	8	8	2,9	4	12,2	2	12,1
65-69	27	1,7	22	9			10	7	6	14,2	2	15,8
70-74	19	4	10	3,1	2	10,2	8	1,6	5	10,9	1	43,1
75-79	14	6,2	8	1,3	2	5,4	4	9	3	15	1	9
>80	17	3,6	13	8,8	3	8,5	5	6,9	5	6,9		
Σ	126	7,9	89	14,7	9	7,6	44	5,9	26	9,6	4	20
p ÜG	63,17 - 78,70						45,50 - 75,64					

Tabelle 13: Gewichte der Gallensteinkranken ohne diabetische Stoffwechselstörung in Prozent der Abweichung vom Idealgewicht nach GEIGY (18). Übergewicht sowie Untergewicht = >5 % Abweichung vom Idealgewicht.

	Diabetiker		Nichtdiabetiker	
Alter	♀ n von 128	♂ n von 34	♀ n von 126	♂ n von 44
<44	1		1	1
45-49		1		
50-54	1		1	
55-59	6		4	1
60-64	6	7	4	2
65-69	15	5	4	4
70-74	14	8	5	3
75-79	16	3	5	1
>80	11	3	2	6
Σ	70	27	26	18
%	50	79 %	20,6	41 %
o+o	n 97 = 60 %		n 44 = 25,8 %	
p	52,59 - 68,19		19,51 - 33,16	
	n 141 von 332 = 42,5 % p = 33,91 - 46,37			
DA	70,8	60,20	66,8	70,8

Tabelle 14: Arteriosklerose bei Gallensteinleidenden mit Diabetes mellitus und ohne Diabetes mellitus.

	Diabetiker		Nichtdiabetiker	
Alter	♀ n von 128	♂ n von 34	♀ n von 126	♂ n von 44
35-39			1	1
40-44	1			1
45-49	1	1	1	1
50-54	2	2	1	
55-59	6	3	3	
60-64	12	7	3	2
65-69	17	3	7	2
70-74	22	2	7	2
75-79	24		7	3
>80	15	4	8	
Σ	100	22	38	14
%	78	65	30	31,9
o+o	n 122 = 75,4		n 52 = 30,6	
p	68,70 - 83,62		23,80 - 38,12	
	n 174 von 332 = 52,5 % p = 50,85 - 62,33			
DA	70,4	64,9	80,2	80,6

Tabelle 15: Hypertonus nach WHO-Definition.

Alter	Diabetiker ♀ n von 128	Diabetiker ♂ n von 34	Nichtdiabetiker ♀ n von 126	Nichtdiabetiker ♂ n von 44
<44	2			
45-49				
50-54	1	1		
55-59	2	3		
60-64	2	2		1
65-69	5	1		2
70-74	2	3		1
75-79	5	1	1	2
>80	1			
Σ	20	11	1	6
%	15,6	32,4	0,8	13,6
o+o	n 31 = 19,3		n 7 = 4,1 %	
p	13,58 - 26,38		1,66 - 8,34	
	n 38 von 332 = 11,1 % p = 6,87 - 16,93			
DA	67,1	62,6	77	70,3

Tabelle 16 : Herzinfarkte bei Gallensteinleidenden mit und ohne Diabetes mellitus.

	Diabetiker	Nichtdiabetiker
	♀ n von ♂ 162	♀ n von ♂ 170
	15 6	3 2
Σ	21	5
%	12,9	2,9 %
p	8,23 - 19,39	0,94 - 6,78
	n 26 von 332 = 7,8 % p = 5,19 - 11,68	

Tabelle 17: Familiäre Diabetesbelastung bei Verwandten ersten Grades von Gallensteinleidenden mit und ohne Diabetes.

	Diabetiker	Nichtdiabetiker
	♀ n von ♂ 162	♀ n von ♂ 170
	8 8	2
Σ	16	2
%	9,9	1,9
p	5,83 - 15,76	0,14 - 4,19
	n 18 von 332 = 5,4 % p = 0,73 - 4,33	

Tabelle 18: Serumcholesterin über 251 mg % bei Gallensteinleidenden mit und ohne Diabetes.

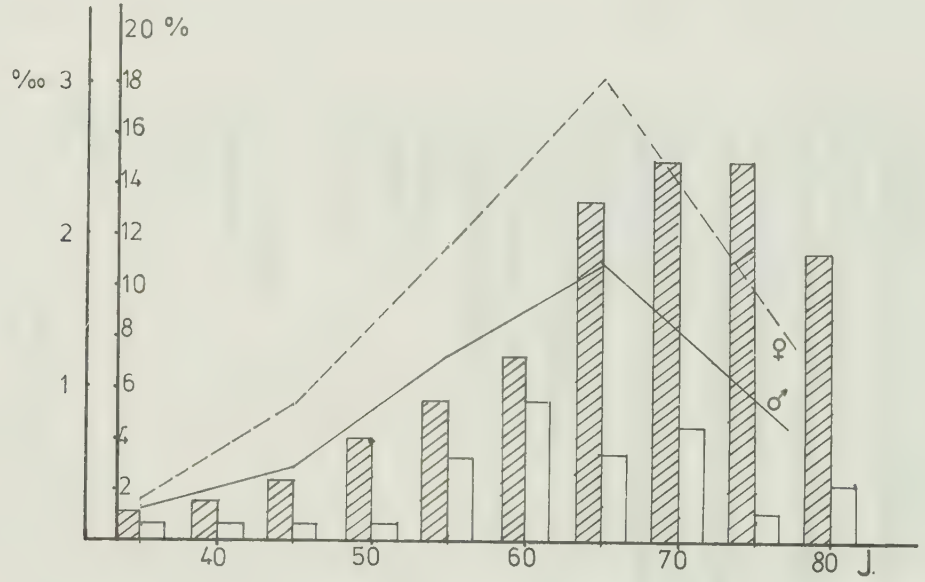

Abbildung 1: Manifestationsalter der mitteleuropäischen Diabetespopulation in % (3 % - Skala), nach SCHLIACK[60] ——,--- ; zum Vergleich das Manifestationsalter der diabetischen Gallensteinkranken in % (20 % - Skala) ♀▨ □♂

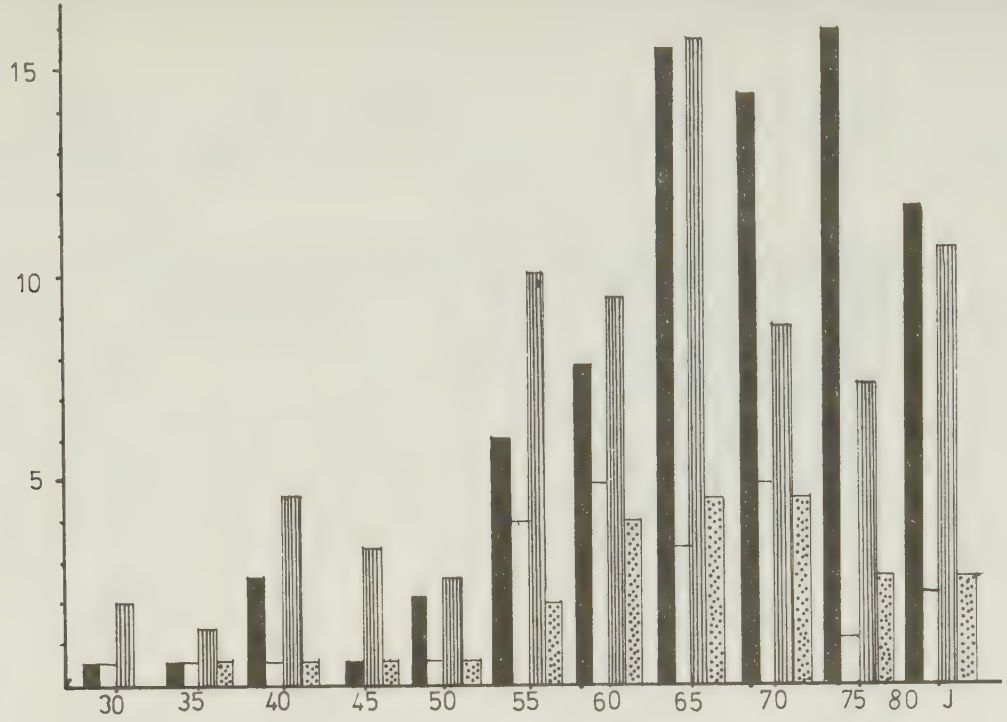

Abbildung 2: Cholelithiasispatienten mit Diabetes in % von 182: Frauen■, Männer□
und Cholelithiasispatienten ohne Diabetes in % von 150: Frauen▥, Männer▨

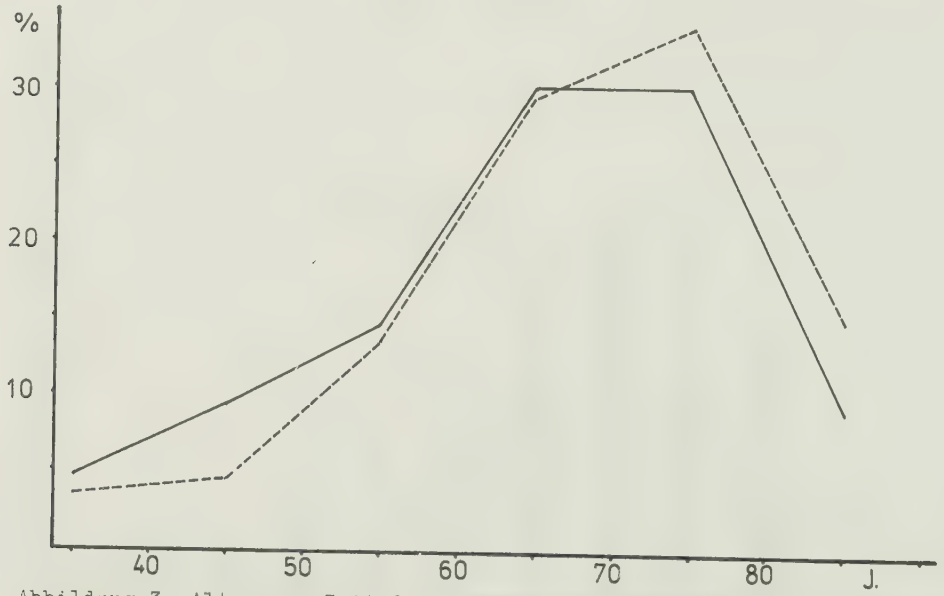

Abbildung 3: Alter zur Zeit der Diagnose von Gallensteinen bei manifesten Diabetikern ——, Manifestationsalter der manifesten Diabetiker ---

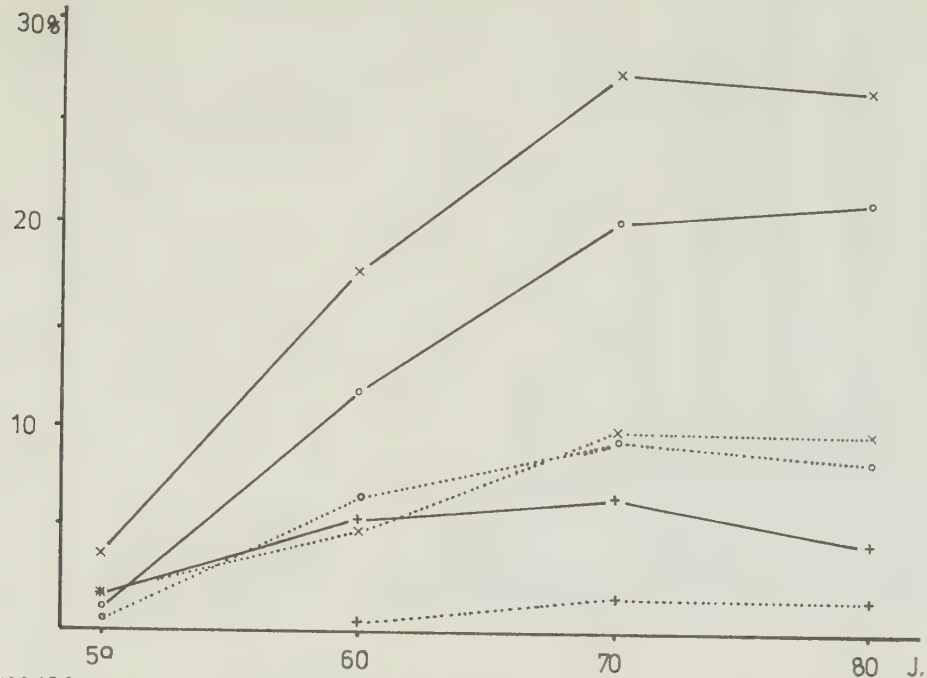

Abbildung 4: Gefäßkrankheiten bei Diabetikern —— und Nichtdiabetikern .....
Arteriosklerotiker x, Hypertoniker o, Infarktpatienten + .

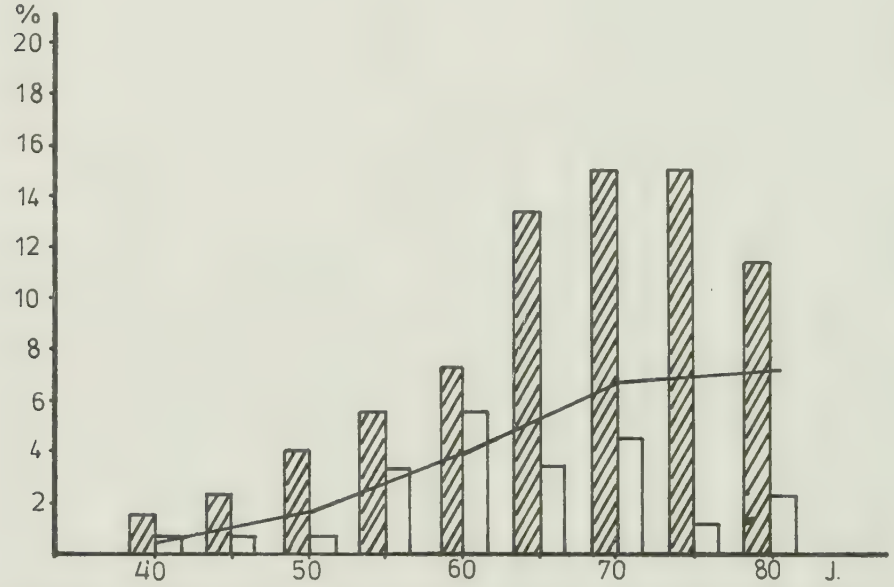

Abbildung 5: Vergleich der Diabetesfrequenz der Gallensteinleidenden in den einzelnen Altersklassen mit den von SCHLIACK[60] errechneten Werten der Diabetesfrequenz der Berliner Bevölkerung ♀ ▨, □ ♂

D) Diskussion

Es sei eingangs nochmals auf den Charakter dieser Studie verwiesen: Sie dient der Sondierung des Terrains einer fortlaufenden multifaktoriellen Computerstudie. Der Umfang der vorliegenden Arbeit ist von den Möglichkeiten manueller Datenverarbeitung begrenzt, die Relevanz ihrer Daten ist, der retrospektiven Verwertung angemessen, relativ.

Bei allen uns durch Literatur und eigene Untersuchungen vorliegenden Daten sollte einschränkend folgende Überlegung zum Begriff "Manifestation" berücksichtigt werden. "Manifestation" kann nur Maßstab für Tabellen sein, beinhaltet jedoch keineswegs den Fixationspunkt für das erstmalige Auftreten, geschweige denn die Ausbildung von Gallensteinen oder Diabetes. Ebenso ist das "gleichzeitige" Auftreten von Gallensteinen und Diabetes nur ein grober zeitlicher Anhaltswert für das erstmalig greifbare Substrat Gallensteine und Diabetes. Denn zum einen gehen der diagnostischen Erfassung von Gallensteinen und/oder Diabetes Stadien voraus, in denen die Krankheit in nuce vorhanden ist, ohne Patient oder Arzt aufzufallen, so daß Untersuchungen entfallen; zum anderen fehlen selbst bei hinreichendem Verdacht

auf ein Leiden oft noch die diagnostisch feinen Mittel, es zu beweisen, oder sie werden nicht eingesetzt. So ist, um es nochmals zu betonen, Manifestation meist Frucht einer zufälligen Entdeckung. Eine frühere Existenz des Leidens ist also nie auszuschließen. Die Unsicherheit der Anamnese zu allen Punkten liegt also in der Diskrepanz zwischen Manifestation des Leidens und seinen klinischen Beschwerden. Ebenso muß berücksichtigt werden, daß unser Gallensteinpatientenkollektiv ohne Diabetes inhomogen ist, da nur ein Teil davon Tolbutamidgetestet ist, also sicher keinen subklinischen Diabetes zeigt. Es sollte auch bedacht werden, daß selbst bei diesen noch kein latenter oder potentieller Diabetes sicher ausgeschlossen werden kann. Bezüglich der Terminologie der Diabetesstadien beziehen wir uns auf die Einteilung der WHO (1965).

I. Potentieller D., Praediabetes: G. T. T. normal, Cortison-G. T. T. normal, Tolbutamidtest normal.
II. Latenter D.: G.T.T. normal (unter Belastung pathol.), Cortison-G. T. T. pathol., Tolbutamidtest normal.
III. Asymptomatischer D., subklinischer D., chemischer D.: G. T. T. pathol., Tolbutamidtest pathol. (nicht obligatorisch).
IV. Klinischer D., manifester D. (frank, overt d.): Hyperglykämie, Glykosurie, G. T. T. und Tolbutamidtest pathol.

Da der Tolbutamidtest in dieser Einteilung eine große Berücksichtigung findet, und auch wir ihn anwandten, sei er kurz kritisch gewürdigt.

Daß sich der Tolbutamidtest besonders bewährt hat in der Früherkennung subklinischer diabetischer Stoffwechsellagen, betonen OBERDISSE (48), DITTMER und MEHNERT (11). GUTSCHE (22) bevorzugt den einzeitig oralen Glucosetoleranztest und nur für die Belastung von Grenzfällen den intravenösen Tolbutamidtest. Bei Übersechzigjährigen sagt KAPLAN (34) dem Tolbutamidtest eine etwas verringerte Aussagekraft zu. MEHNERT(46)

fand ihn bei außergewöhnlich niedrigen Ausgangsblutzuckerwerten der Glucosebelastungsprobe unterlegen. Bei unseren Patienten wurde der Test nach LANGE und KNICK (38) zur Unterscheidung von Nichtdiabetikern und subklinischen Diabetikern angewandt.

Daß Diabetiker in höherem Maß als Nichtdiabetiker an Cholelithiasis leiden, ist seit über 20 Jahren eine gut untersuchte Beobachtung. So fanden WARREN und Mitarbeiter[68] in 30,7 %, FELDMAN[15] in 24,8 %, LIEBER[40] in 30,2 % bei Diabetikerkollektiven Gallensteine, während es bei nichtdiabetischen Kontrollgruppen nur 21,4 %, 22,7 % und 11,6 % waren. GOLDSTEIN und SCHEIN[19] fanden bei 41 % von Altersdiabetikern Cholelithiasis und Diabetes gleichzeitig. Zu bemerken ist, daß es sich bei diesen untersuchten Diabetikerkollektiven ausnahmslos um klinische Diabetiker handelte.

Erst viel später untersuchte man die Diabetesfrequenz bei Gallensteinkranken. Dabei konnte MAIER[42] bei 10 % einen Diabetes feststellen, hatte jedoch keine Suchteste benutzt. BRAUNSTEINER und Mitarbeiter[6] stellten bei 18 Gallensteinträgern 17 mit manifestem oder subklinischen Diabetes fest. BAUMGARTL und STEINER[2] fanden bei 284 Cholelithiasispatienten in 40 % manifeste Diabetiker, in einem anderen Kollektiv von 78 Cholelithiasispatienten mit Blutzuckernormalwerten mittels Glucosebelastungstest 74,3 % mit manifestem (1/4) oder subklinischem (3/4) Diabetes.

Unser Ergebnis (54,9 %) ordnet sich gut in den mittleren

Bereich ein. Während das Verhältnis der Diabetiker zu Diabetikerinnen in Berlin nach SCHLIACK[60] 1 : 1,8 beträgt, liegt es bei unseren Patienten bei 1 : 3,3; das Verhältnis bei den Gallensteinleidenden ohne Diabetes zwischen Männern und Frauen liegt bei 1 : 3,1. Ob dieses Verhältnis von 1 : 3 den Westberliner Diabetikern entspricht, oder es seinen Grund darin hat, daß Männer den Arzt offenbar seltener aufsuchen, wie MEHNERT[43] vermutet, kann hier nicht entschieden werden, da keine der SCHLIACK´schen[60] Zahl entsprechende für Westberlin vorliegt. Bei den Patienten von FELDMAN[15] hatten Frauen zweimal so häufig Gallensteine wie Männer. In allen Altersklassen liegt die Diabetesfrequenz weit höher als es für die Diabeteshäufigkeit der DDR von SCHLIACK[60] errechneten Zahl entspräche, wie Abb. 5 zeigt. Die Spitze der Alterspyramide unserer Diabetiker erscheint mit 70 Jahren nur um 5 Jahre später als die der mitteleuropäischen Diabetiker (bei 65 Jahren) in ambulanter und stationärer Behandlung (Abb. 1). Das Durchschnittsalter der Frauen beider Patientengruppen divergiert um nur 0,1 Jahre, das der Männer um 3 Jahre. Daß bei 58,8 % der Gallensteinträger gleichzeitig ein Diabetes mellitus entdeckt wurde, ist ein Befund, den GOLDSCHEIN und SCHEIN[19] mit 41,5 % stützen. Interessant ist die Frage, ob insgesamt die Manifestation der Gallensteine von Diabetikern vor der des Diabetes liegt. Tabelle 6, Abb. 3 zeigt, daß die manifesten Diabetiker bis zur

siebten Dekade erst nach der Manifestation ihres Gallensteinleidens als solche erkannt wurden; danach manifestiert sich der Diabetes zumeist vor der Cholelithiasis.

Bei der Frage, warum bei 30,9 % der Diabetiker Gallensteine im Durchschnitt 11,9 Jahre früher entdeckt werden, wird man die Diskussion um die Frage berücksichtigen müssen, ob Diabetes Gallensteine oder Gallensteine Diabetes fördern. JORDAN und CRABTREE[30] waren 1935 der Meinung, Gallensteinerkrankungen seien die Hauptursache von Diabetes mellitus provozierenden Störungen des Pankreas. FELDMAN[15] 1954, JOSLIN[31] und TWAILL und McCARON[67] 1961 befürworteten diese These. Auf Grund unserer Untersuchungen zeigt sich, daß das Gallensteinleiden abhängig vom Diabetes, aber den einzelnen Stadien des Diabetes nicht zugeordnet werden kann. Die zitierten Autoren konnten also mit ihren Untersuchungen keineswegs das Entstehen der Gallensteine berücksichtigen. In jüngerer Zeit konnte GRODSKI[21] nachweisen, daß der Entstehung von Gallensteinen eine Störung der Neuroregulation der Funktionen der Gallenblase zu Grunde liegt. Auf seine Befunde können auch die von POPPER[57] und SIFFERT[64] beschriebenen Möglichkeiten zur Gallensteinbildung reduziert werden. Auch unsere Untersuchungen zeigten, daß die meisten Gallensteinpatienten mit noch unbekanntem Diabetes Praediabetiker oder subklinische Diabetiker sind. Wie sehr bei den allzu diskreten klinischen Symptomen, die oft nur die Spitze eines Eisbergs

sind, ein biochemischer Suchtest wie der Tolbutamidtest nötig und nützlich ist, zeigte PFEFFER[53] schon frühzeitig.

Das Verhältnis von pathologischem zu normalem Befund bei Tolbutamidbelastungstesten ergab bei uns 1,53 : 1. Nimmt man bei 20 positiven Tolbutamidtesten bei 170 Patienten, von denen 19,4 % untersucht wurden, als Hochrechnung einmal an, man hätte alle Gallensteinkranke ohne "offenen" Diabetes einem Tolbutamidtest unterzogen, so versteht man die Forderung von MAIER und Mitarbeitern[42], in jedem Fall einer Cholelithiasis eine Prüfung des Kohlenhydratstoffwechsels vorzunehmen. Denn die wahre Zahl der subklinischen Diabetiker (p = 42,14 - 72,09 %, p = 1 - 2) beliefe sich bei 170 Gallensteinkranken mit normalen Blutzuckerwerten auf mindestens 72 und höchstens 131 subklinische Diabetiker, die früher hätten diagnostiziert werden können. So ergeben sich bei 332 Gallensteinträgern ein wahrer Wert zwischen 77,1 - 94,2 % von Patienten mit diabetischer Stoffwechselstörung. Die im Hinblick auf die laufende Computerstudie hochgerechneten Werte entsprechen den von BRAUNSTEINER und Mitarbeitern[6] (94,4 %) sowie den von BAUMGARTL und STEINERT[2] gefundenen Werte (74,3 %).

Der Zusammenhang zwischen Diabetes und Fettsucht ist schon 1936 von JOSLIN[31] bearbeitet worden. TRAUTWEIN und JULITZ[32] fanden unter Diabetikern 64,3 % Fettleibige. LANGMANN[39] fand bei 2/3 der Diabetiker mehr

als 20 % Übergewicht.

Unsere Patienten waren in 84,6 % adipös. Das Übergewicht bei Frauen lag nur geringfügig über dem der Männer. Für JACKSON[28] beginnt "obesity" mit 15 % Übergewicht. Unsere Patienten hatten im Durchschnitt 17,7 % Übergewicht. So zeichnet sich in dieser Studie und in den Äußerungen der zitierten Autoren im Zusammenhang von Altersdiabetes und Übergewicht ein nahezu immer zu beobachtender Syndromcharakter ab.

Die nichtdiabetischen Gallensteinkranken sind zu 67,6 % übergewichtig. Ihr Durchschnittsübergewicht beträgt bei den Frauen mit 14,7 % sowie bei den Männern mit 9,6 % deutlich weniger als das der adipösen Diabetiker, eine Beobachtung, die eventuell von dem Stadium der Grundkrankheit abhängt. In diesem Zusammenhang ist der Befund von KÖBBERLING[37] interessant, daß erst mit 20 % Übergewicht eine erhöhte Diabetesmorbidität einsetzt. CREUTZFELD[8] erklärt die gehäufte Koinzidenz zwischen Cholelithiasis und Diabetes als typische Komplikation des Altersdiabetes mit der Adipositas dieses Diabetestyps.

Gefäßleiden sind heute der gravierendste Faktor der Morbidität und Mortalität von Diabetikern. Nach HAIMOVICI[24] ist der Prozentsatz von Todesfällen durch Gefäßleiden von 6,8 % im Jahre 1922 auf 76,6 % im Jahre 1962 gestiegen. BELL[3] fand bei Diabetikern (allerdings ohne Gallensteine) in 49,3 % gegenüber 24,5 % bei (nicht

einem Suchtest unterzogenen) Nichtdiabetikern arteriosklerotische Gefäßveränderungen vor, ein Verhältnis von 1,9 : 1. Es ist ähnlich unserem Befund von 2,3 : 1 im Verhältnis von gallensteinleidenden Arteriosklerotikern mit, zu gallensteinleidenden Arteriosklerotikern ohne Diabetes. Im Hinblick auf unsere Hochrechnung mag hier die Bemerkung erlaubt sein, daß offensichtlich die "nichtdiabetischen" Gallensteinleidenden ein noch-nicht- klinisches Stadium des Gefäßleidens zeigen, diese Störung aber schon in Entwicklung ist und vielleicht schon mikroskoposch nachgewiesen werden könnte. LANGMANN[39] fand bei 62,1 % Diabetikern und 64,8 % Diabetikerinnen Gefäßschädigungen. Bei JOSLIN[31] belaufen sich die Zahlen auf 76,4 % (M) und 78,2 % (W). Sie bewegen sich in der Nähe des Prozentsatzes von 60,0 % bei unseren Diabetikern mit Cholelithiasis. Als Ursachen der diabetischen Gefäßkomplikation stellten GRIES und OBERDISSE[20] symptomatische Hyperlipidämien dar, so daß man deren Spektrum in künftigen Untersuchungen, stärker als es bisher geschehen konnte, berücksichtigen muß.

Wie wichtig eine Früherkennung des Diabetes ist, zeigt KNOWLES[36] in einer Übersicht auf: 50 von 85 Untersuchergruppen stellten eindeutig eine positive Einwirkung der Führung von Diabetikern auf Gefäßkrankheiten fest.

Die INFARKTquote von 19,3 % bei unseren Diabetikern ist vier- bis fünfmal so hoch wie der Durchschnitt von Infarkten in der nichtdiabetischen Bevölkerung, die nach

EPSTEIN[13] in 4 - 5 % betroffen wird. Epsteins Zahl korreliert mit der Infarkthäufigkeit der nichtdiabetischen Gallensteinleidenden (4,1 %). Bestätigen können wir die klinische Erfahrung, daß Männer bedeutend häufiger Myokardinfarkte erleiden als Frauen. So erlitten zweimal mehr Diabetiker Herzinfarkt als Diabetikerinnen. Die Altersgipfel dieser Kranken unterscheiden sich erstaunlicherweise nicht von dem der Infarktpatienten in der Normalbevölkerung. Die Tatsache, daß sich bei Diabetikern der Herzinfarkt 4,7 mal häufiger ereignete als bei den nichtdiabetischen Gallensteinleidenden mag vielleicht ihre Erklärung finden im fließenden Übergang zu schwererer Stoffwechselstörung bei gleichem Grundleiden.

Daß unsere Diabetiker in nur 9,9 % der Fälle eine Hypercholesterinämie diskreten Ausmaßes zeigten, entspricht der Beobachtung von DINE[10] und SÖLING[65] sowie BRAUNSTEINER und SAILER[5]. Sie alle wiesen nach, daß eine Erhöhung des Cholesterinspiegels im allgemeinen nur bei schweren Formen des Diabetes zu beobachten ist. Dies unterstreichen deutlich die nur 1,9 % Hypercholesterinämiker unter unseren Cholelithiasispatienten ohne Diabetes. Allgemein bekannt ist die Korrelation von Cholesterinspiegel und Herzinfarkthäufigkeit. Von unseren 38 Infarktpatienten hatten 9,5 % eine Hypercholesterinämie.

Der von PINCUS[56] 1933 bei der ersten systematischen Untersuchung der familiären diabetischen Belastung gelie-

ferte Befund konnte von uns in erwartungsgemäß höherem Maße bestätigt werden. PINCUS[56] fand bei Verwandten ersten Grades von Diabetikern in 8,3 % manifeste Diabetiker, im Gegensatz zu 1,96 % bei Nichtdiabetikern (4,2 : 1), HANHARD[24] 5,3 % gegenüber 1,26 % (4,2 : 1). Bei unseren Patienten beträgt dies Verhältnis 12,9 % zu 2,9 % (5 : 1).

Betrachten wir abschließend nochmals die Ergebnisse unserer Untersuchung im Bewußtsein ihrer relativen Wertigkeit, so wird folgendes deutlich und notwendig.

Diabetes muß als Synonym für eine globale Stoffwechselstörung des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels betrachtet werden, die als Folge Symptome bietet, die gleichgeordnet sind, jedoch mit unterschiedlicher pathognomonischer Eedeutung. Das heißt, daß alle gleichgeordneten Symptome bei Vorhandensein eines die Analogie und notwendige Suche nach den anderen, sowie die nötigen Präventivmaßnahmen fordert.

Der hoher Anteil von Risikofaktoren bei Gallensteinleidenden mit, sowie Gallensteinleidenden ohne Diabetes, spricht deutlich für das Vorhandensein eines sehr hohen Anteils von subklinischen Diabetikern; dieser kann jedoch nur in einer Prospektivstudie objektiviert werden.

Diese Sondierungsuntersuchung würdigt die Wichtigkeit einer Prospektivuntersuchung mit Hilfe elektronischer Datenverarbeitung und weist ihr den Weg.

F) Zusammenfassung

In einem Kollektiv von 332 Cholelithiasispatienten wurden 162 (48,8 %) Diabetiker gefunden.

Bei 61 % der dem Tolbutamidtest unterzogenen Gallensteinleidenden ohne manifesten Diabetes konnte ein subklinischer Diabetiker nachgewiesen werden.

Übergewicht war bei nichtdiabetischen (in 70,5 %) sowie diabetischen Gallensteinpatienten (in 83 %) nahezu gleich häufig, jedoch zeigten die Diabetiker mit 17,7 % eine bedeutend höhere Abweichung vom Idealgewicht als die Nichtdiabetiker (12,1 %).

Die Arteriosklerose überwog mit 60,0 % zu 25,8 % bei Stoffwechselkranken gegenüber Stoffwechselgesunden.

Hypertoniker waren 75,4 % der Diabetiker, während nur 30,6 % der Stoffwechselgesunden an Hypertonus litten.

Die Infarkthäufigkeit betrug bei Diabetikern 19,3 % gegenüber 4,1 % bei nichtdiabetischen Gallensteinkranken. Die Infarktmorbidität der Männer ist doppelt so hoch wie die der Frauen.

Eine Hypercholesterinämie bestand bei 1,9 % der Cholelithiasiskranken ohne, jedoch bei 9,9 % mit Diabetes.

Eine genetische Belastung der Diabetesleidenden ließ sich bei 12,9 % nachweisen, jedoch nur bei 2,9 % der nichtdiabetischen Gallensteinleidenden.

G) Literatur

1. BACHMANN, K., H. REITMEIER und N. GRAF: Untersuchungen zur Normalverteilung des menschlichen Blutdrucks. In: Dtsch. Med. Wschr. 7 (1970), 307.
2. BAUMGARTL, E. und H. STEINER, zit. nach J. MAIER.
3. BELL, E. F., zit. nach HAIMOVICI.
4. BORNEMISZA, D.: Glucosetoleranz bei Arteriosklerotikern, Fettsüchtigen und Gesunden. In: Med. Klin. 8 (1972), 258.
5. BRAUNSTEINER, H., F. SANDHOFER, R. DI PAULI, F. GABL und A. JUNG: Lipidwerte bei gesunden Personen und Patienten mit Myokardinfarkt. In: Klin. Wschr. 77 (1965), 859.
6. BRAUNSTEINER, H., S. SAILER und F. SANDHOFER, zit. nach J. MAIER.
7. CONSTAM, G. R. und R. HEGGLIN: Frühbehandlung und Frühdiagnose des Diabetes mellitus. In: Schw. Med. Wschr. 37 (1964), 1284.
8. CREUTZFELD, W., K. SICHINGER und H. FRERICHS: Diabetes und Lebererkrankung. In: Handbuch des Diabetes mellitus, Band III, Lehmanns, München (1971), 807.
9. DATEY, K. K. und N. C. NANDA: Hyperglycamia after acute myocardial infaktion. In: New. Engl. J. Med. 276 (1967), 262.
10. DINE, M., R. L. JACKSON and B. J. BORNONG: Serum cholesterol in juvenile diabetes. Serialdetermination in cases of recent onset. In: Diabetes 2 (1953), 206.
11. DITTMER, F. und H. MEHNERT: Zur Erkennung latenter diabetischer Zustände bei Wöchnerinnen mit Hilfe des Tolbutamid-Tests. In: Zentralblatt für Gynäkologie 46 (1964), 1629.
12. ELLENBERG, M., K.E. OSSERMAN and H. POLLACK: Hyperglycemia in coronary thrombosis. In: Diabetes 1 (1952), 16.
13. EPSTEIN, F. H., zit. nach H. L. FALSETTI.

14. FALSETTI, H., J. D. SCHMATZ: Heart Disease and Diabetes Mellitus. In: Diabetes Mellitus. Hrsg. von ELLENBERG und RIFKIN, McGraw-Hill, New York (1970), 870.
15. FELDMAN, M. and M. FELDMAN: The incidence of cholelithiasis, cholesterosis and liver disease in diabetes mellitus. An autopsy study. In: Diabetes 3 (1954), 305.
16. FORELL, M. M. und M. STAHLHEBER: Gallenwege und endokrines Pankreas. In: Klinische Pathophysiologie. Hrsg. von SIEGENTHALER, Thieme, Stuttgart (1970), 706.
17. FREDRICKSON, D. S., R. I. LEVY, R. S. LEES, zit. nach A. WEIZEL.
18. GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage, Geigy, Basel 1969.
19. GOLDSTEIN, M. E., zit. nach C. J. SCHEIN.
20. GRIES, T. A. und K. OBERDISSE: Fettstoffwechselstörungen und Diabetes Mellitus. In: Dtsch. Med. Wschr. 14 (1970), 727.
21. GRODZKI, M., E. MAZURKIEWICZ-ROZYNSKA und A. CZYZYK: Diabetic Cholecystopathy. In: Diabetologia 4 (1968), 345.
22. GUTSCHE, A.: Zum Problem der Früherkennung und der prophylaktischen Behandlung des Diabetes. In: Die Berliner Ärztekammer 5 (1971), 119.
23. GUTSCHE, H., zit. in: Konsequenz ist alles. Euromed 9 (1971), 618.
24. HAIMOVICI, H. Peripheral Arterial Disease in Diabetes Mellitus. In: Diabetes Mellitus. Hrsg. von ELLENBERG und RIFKIN, McGraw-Hill, New York (1970), 890.
25. HANHARDT, E.: Zur Vererbung des Diabetes Mellitus. In: Schw. Med. Wschr. 81 (1951), 1127.
26. HAYDN, G.: Zur Früherkennung latenter diabetischer Stoffwechsellagen. In: Med. Welt 7 (1955), 342.
27. HOLTMEIER, H. J.: Ernährung des gesunden und alternden Menschen. In: Innere Medizin, hrsg. von HEILMEYER und KÜHN, Bd. 2, Springer, Berlin (1971), 568.
28. JACKSON, W. P. U.: Effectiveness, reproducibility,

and weight-relation of screening-tests for diabetes. In: The Lancet 2311 (1968), 1101.

29. JAHNKE, K., H. DAWEKE, W. SCHILLING, R. RÜENAUER und K. OBERDISSE: Der potentielle Diabetes (sog. Praediabetes). In: Kongress f. innere Medizin LXXII, Springer, Heidelberg (1967), 851.
30. JORDAN, W. R., and H. H. CRABTREE: Paralysis of the bladder in diabetic patients. In: Arch. intern. Med. 55 (1935), 17.
31. JOSLIN, E. P., H. F. ROOT, P. WHITE and A. MARBLE: The treatment of diabetes mellitus. 10th Edition, Philadelphia: Lea and Febiger 1959.
32. JULITZ, R. und H. TRAUTWEIN: Früherkennung des Diabetes mellitus mit dem Tolbutamidtest vor allem bei Adipösen, Hypertonikern und Gefäßkranken. In: Med. Welt 16 (1966), 881.
33. KANNEL, W. B., zit. nach FALSETTI.
34. KAPLAN, N. M.: Tolbutamide tolerance in carbohydrate metabolism evaluation. Arch. Intern. Med. 107 (1961), 212.
35. KATSCH, G.: "Garzer Thesen". Zur Ernährungsführung der Zuckerkranken. In: Klin. Wschr. 16 (1937), 399.
36. KNOWES, H. C.: Control of Diabetes and the Progression of Vascular Disease in: Diabetes Mellitus. Hrsg. von ELLENBERG und RIFKIN, McGraw-Hill, New York (1970), 666.
37. KÖBBERLING, J., A. APPELS, G. KÖBBERLING, W. CREUTZFELD: Glucosebelastungstests bei 727 Verwandten ersten Grades von Altersdiabetikern. In: Dtsch. med. Wschr. 9 (1969), 416.
38. LANGE, H. J. und B. KNICK: Vermehrte Informationsausnutzung beim Auswerten des intravenösen Tolbutamidtests. In: Klin. Wschr. 43 (1965), 215.
39. LANGMANN, R.: Die Früherfassung des Diabetes und die Bekämpfung seiner Begleiterkrankungen. In: Der öffentliche Gesundheitsdienst 28 (1966), 222.
40. LIEBER, M. M.: The incidence of gallstones and their

correlation with other diseases. In: Amer. Surg. 135 (1952), 394.

41. LLOYD, M. and W. P. U. JACKSON: Human Tolerance of various Carbohydrates. In: Fifth Congress of the International Congress Series, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 74 (1964), 127.
42. MAIER, J., W. KÖLE und H. BECKER: Cholelithiasis und Leberparenchym. In: Med. Wschr. 6 (1971), 92.
43. MARKS, H. H.: Longevity and mortality of diabetics. In: Amer. J. Public Health 55 (1965), 416.
44. MEHNERT, H., H. SEWERING, W. REICHSTEIN und H. VOGT: Früherfassung von Diabetikern in München 1967/68. In: Dtsch. Med. Wschr. 93 (1968), 2o44.
45. MEHNERT, H. und H. FORSTER: Stoffwechselkrankheiten. Thieme, Stuttgart (1970).
46. MEHNERT, H., H. MATHIES, M. HEINSIUS und W. SEITZ: Untersuchungen über den diagnostischen Wert der intravenösen Belastung mit Tolbutamid. In: Klin. Wschr. 40, (1962), 1219.
47. MUNDTH, E. D.: Cholecystitis and diabetes mellitus. In: New Engl. J. Med. 267 (1962), 442.
48. OBERDISSE, K., K. JAHNKE: Fortschritte der Diabetesforschung. In: I. Symposion des deutschen Diabetes Komitees, Oktober 1962.
49. PAPASPYROS, N. S.: The history of Diabetes Mellitus. Thieme, Stuttgart (1964).
50. PARTAMIAN, J. O., and R. F. BRADLEY: Acute myocardial infarction in 258 cases of diabetes. In: New Engl. J. Med., 273 (1965), 455.
51. PELL, S.: zit. nach FALSETTI.
52. PFEFFER, K. H., J. FUCHS, K. KLUWE, W. MICHEL: Diabetes mellitus und Erkrankungen von Leber und Gallenblase. In: Ärztl. Wschr. 5 (1958), 96.
53. PFEFFER, K. H., J. FUCHS, W. MICHEL und H. K.FOERDER: Die Wirkung von intravenös und oral verabreichtem N_1-sulfanyl-N_2-n-butyl-carbamid (BZ 55) auf den Blut-

zucker bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden. In: Arztl.,Wschr. 12 (1957), 260.
54. PFEIFFER, E.: "Fortschritte der Diabetologie". In: Therapiewoche 21 (1971), 578.
55. PFEIFFER, E.: Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. II, Lehmanns, München (1971).
56. PINCUS, G.: zit. nach RIMOIN.
57. POPPER, H., F. SCHAFFNER: zit. nach FORELL.
58. RIMOIN, D. L.: The Genetics of Diabetes Mellitus. In: Diabetes Mellitus. Hrsg. von ELLENBERG und RIFKIN, McGraw-Hill, New York (1970), 564.
59. SCHEIN, C. J.: Cholecystitis and Diabetes Mellitus in surgical Management. In: Diabetes Mellitus, hrsg. von ELLENBERG and RIFKIN, McGraw-Hill, New York (1970), 212.
60. SCHLIACK, V.: Die Verbreitung des Diabetes Mellitus: Häufigkeit und Vorkommen in Europa und Amerika. In: Handbuch des Diabetes Mellitus, Bd. II, Lehmanns, München (1971),333.
61. SCHMAUSS, A. K., J. WEINBERGER und F. POLEY: Diabetische Stoffwechselstörung bei Gallensteinkranken. In: Münchn. Med. wschr. 27 (1970), 1297.
62. SELTZER, H. S., E. W. ALLEN, A. L. HERON Jr. and M. T. BREMAN: Diagnosis of Diabetes. In: Diabetes Mellitus. Hrsg. von ELLENBERG und RIFKIN, McGraw-Hill, New York (1970), 436.
63. SIEGENTHALER, W. und U. VERAGUT: Blutdruck. In: Klinische Pathophysiologie, hrsg. von SIEGENTHALER, Thieme, Stuttgart (1970), 536.
64. SIFFERT, G.: zit nach FORELL.
65. SÖLING, H. D.: Wirkungsmechanismus des Insulines. Die Wirkung auf das Lebergewebe. In: Handbuch des Diabetes Mellitus, Bd. I, Lehmanns, München (1969).
66. SOWTON: zit nach HAIMOVICI.
67. TWAILL, F. L. and M. M. McCARRON: Gallstones and Diabetes: an ominous Association. In: Amer. Surg. 102 (1961)

Herrn Prof. Dr. K. H. Pfeffer danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die hilfsbereite Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 26.10.1943 wurde ich als Sohn des Schriftstellers Dr. Max Frhr. von Brück und seiner Ehefrau, geb. Paquet in München geboren. Mit meiner älteren Schwester, meinem Zwillingsbruder und einem jüngeren Bruder verbrachte ich die frühe Jugend- und Volksschulzeit in Bayern. Von 1958 bis 1964 lebte ich in Rom und legte dort an der Deutschen Schule das Abitur ab. Am 12.11.1964 wurde ich an der medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert. Hier bestand ich im Sommer 1971 das medizinische Staatsexamen. Ich bin verheiratet und habe einen Sohn.

Seit November 1972 arbeite ich als Assistenzarzt auf der I. Inneren Abteilung des städtischen Auguste-Viktoria Krankenhauses (Direktor: Prof. Dr. K. H. Pfeffer).

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3 12 88 85 - 3 13 81 98